

Zastosowanie MMF w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek

Mykofenolan mofetilu (MMF) jest w ostatniej dekadzie szeroko wprowadzany do terapii schorzeń o podłożu immunologicznym. Mechanizm działania polegający na hamowaniu proliferacji limfocytów T i B oraz komórek mezangium stwarza racjonalne przesłanki do stosowania MMF w leczeniu pierwotnych glomerulopatii. W artykule przedstawiono aktualne wyniki badań dotyczących wykorzystania MMF w terapii pierwotnych glomerulopatii. Zachęcające obserwacje poczyniono w leczeniu zespołów nerczycowych w przebiegu zmian minimalnych i FSGS. Wskazują one na przydatność MMF w leczeniu opornych na glikokortykosteroidy, leki alkilujące lub cyklosporynę zespołów nerczycowych na podłożu FSGS. MMF zwiększa również prawdopodobieństwo uzyskania remisji w nefropatii błoniastej. Kontrowersyjne są doniesienia na temat skuteczności MMF w nefropatii IgA. Korzystny profil działań niepożądanych sprawia, że leczenie MMF stanowi w pierwotnych glomerulopatiach wartościową alternatywę dla klasycznych schematów terapii immunosupresyjnej.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 67-70)

The role of mycophenolate mofetil in treatment of primary glomerulopathies

Mycophenolate mofetil is the antiproliferative agent, inhibiting B, T and mesangial cells proliferation. Recently it has been widely investigated in the treatment of immune diseases. This review includes currently available data on the MMF application in the treatment of primary glomerulopathies. Encouraging results has been obtained in remission induction in minimal change disease and FSGS. MMF may be effective in FSGS patients who are refractory to steroids, cyclosporine or cyclophosphamide. In membranous nephropathy, therapy with MMF increases the probability of remission. Conflicting results were reported on the effect of MMF administration in IgA nephropathy. In conclusion, MMF due to the beneficial safety profile appears to be a valuable alternative to classic immunosuppressive regimens in the treatment of primary glomerulopathies.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 67-70)

Wstęp

Mykofenolan mofetilu (MMF) jest w ostatniej dekadzie szeroko wprowadzany do terapii schorzeń o podłożu immunologicznym. Mechanizm działania, polegający na hamowaniu proliferacji limfocytów T i B oraz komórek mezangium, stwarza patofizjologiczne uzasadnienia dla stosowania MMF w leczeniu pierwotnych glomerulopatii. W dalszych częściach opracowania przedstawiono aktualne wyniki badań nad wykorzystaniem MMF w terapii poszczególnych postaci morfologicznych pierwotnych glomerulopatii.

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Powszechnie znanym wyróżnikiem przebiegu klinicznego submikroskopowego kłębuszkowego zapalenia nerek jest ustępowanie nerczycowego białkomoczu po zastosowaniu leczenia prednizonem. Jednak tylko u 20% dorosłych chorych i 24% dzieci jednorazowa kuracja glikokortykoste-

roidami powoduje trwałą remisję. Szczególny problem stwarzają osoby dotknięte częstą nawrotowością i steroidozależnością zespołu nerczycowego. Standardowym postępowaniem terapeutycznym jest wówczas dołączenie cytostatyku alkilującego cyklofosfamid, a przy nawrocie nerczycy – mimo tej terapii – wprowadzenie do leczenia cyklosporyny. Postępowanie to pozwala przede wszystkim uniknąć niepożądanych następstw powtarzanych kuracji prednizonem. Nie zmienia jednak historii naturalnej submikroskopowego KZN, zastępując jedynie prednizonozależność remisji jej zależnością od cyklosporyny. Zjawisko to próbuje się ograniczać wydłużając terapię cyklosporyną, podając ten lek nawet przez kilka lat, w najmniejszej podtrzymującej remisję dawce 1,0-1,5 mg/kg. Obciążeniem tego postępowania jest nefrotoksyczność długotrwałego leczenia cyklosporyną [13]. Doniesienia ostatnich lat wskazują, że zastosowanie mykofenolanu mofetilu może stanowić korzystną, pozbawioną nefrotoksyczno-

Marian KLINGER¹

Magdalena DURLIK²

¹Katedry i Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, AM we Wrocławiu
Kierownik: Prof. Dr hab. med. Marian Klinger

²Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: Prof. Dr hab. med. Magdalena Durlik

Słowa kluczowe:

- mykofenolan mofetilu
- nefropatia błoniasta
- nefropatia IgA
- FSGS
- zmiany minimalne
- błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
- pierwotne glomerulopatie

Key words:

- mycophenolate mofetil
- membranous nephropathy
- IgA nephropathy
- focal segmental glomerulosclerosis
- minimal change nephropathy
- membranoproliferative glomerulonephritis
- primary glomerulonephritides

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
AM we Wrocławiu
50 417 Wrocław, ul. Traugutta 57
Tel.: (071) 733 25 05; Fax (071) 733 25 09
email: klinef@am.centrum.pl

ści alternatywę dla cyklosporyny w przeważającym prednizonozależności remisji submikroskopowego KZN u dzieci i dorosłych [20,21]. W kilku badaniach dotyczących populacji pediatrycznej wykazano, że leczenie mykofenolanem mofetilu zmniejsza częstość i steroidozależność nawrotów nerczycy [9,10,15]. Dla przykładu *Mendizábal* i wsp. donieśli o zachęcających wynikach podawania mykofenolanu mofetilu 11 dzieciom cierpiącym na steroido- i cyklosporynozależny zespół nerczycowy na podłożu submikroskopowego KZN, bezskutecznie leczonych wcześniej cyklofosfamidem [15]. Preparat stosowano w średniej dawce 624 ± 136 mg/m² co 12 godzin, monitorując terapię oznaczeniami stężenia kwasu mykofenolanowego w surowicy, które utrzymywano (tzw. stężenia minimalne, Co) w zakresie 1,2-5,9 mg/ml, średnio $2,9 \pm 1,17$ mg/ml. Mykofenolan mofetilu wprowadzano po wcześniejszym indukującym remisję leczeniu prednizonem, dołączając przy obniżeniu dawki steroidu do 0,5-1 mg/kg co drugi dzień. Przeciętny okres przyjmowania mykofenolanu mofetilu wynosił $8,5 \pm 3,6$ miesiąca. U trzech pacjentów kuracja mykofenolanem mofetilu przerwała zjawisko częstej nawrotowości i pozwoliła na uzyskanie ponad 6 miesięcznego okresu remisji nerczycy bez leczenia immunosupresyjnego, u dwóch dalszych remisja trwała krócej od 2 do 6 miesięcy, a u pozostałych 5 nastąpił nawrót nerczycy po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetilu. Należy podkreślić, że była to grupa wyselekcjonowana, o najwyższym stopniu trudności osiągnięcia powodzenia terapii, gdyż – jak wspomniano – u żadnego z tych dzieci wcześniejsze leczenie cyklofosfamidem nie zmniejszyło częstej nawrotowości zespołu nerczycowego i steroidozależności remisji. Przydatność mykofenolanu mofetilu w podtrzymaniu remisji często nawracającego i steroidozależnego zespołu nerczycowego u dzieci potwierdzili w obszerniejszych badaniach *Hogg* i wsp. [10], którzy zastosowali mykofenolan mofetilu w zbliżonej dawce 600 mg/m² co 12 godzin (maksymalnie 2 x 1 g) podawanej przez okres 6 miesięcy po uzyskaniu wcześniejszej remisji prednizonem. U 32 leczonych w ten sposób dzieci osiągnięto wydłużenie średniego okresu bez nawrotu do 14,7 miesiąca w porównaniu z 2 miesiącami podczas poprzedniego przebiegu. Po zakończeniu terapii mykofenolanem mofetilu bez nawrotu w przeciągu całej obserwacji (18 do 30 miesięcy) pozostało 8 dzieci (25%), u 8 do nawrotu doszło jeszcze w trakcie pobierania MMF, a u kolejnych 16 po zaprzestaniu przyjmowania leku.

Dane odnoszące się do chorych dorosłych są skromniejsze i w dwóch badaniach obejmują 12 chorych z częstym nawracającym i steroido/cyklosporynozależnym zespołem nerczycowym na podłożu submikroskopowego KZN [5,6]. U 11 spośród nich stosując mykofenolan mofetilu wraz z prednizonem uzyskano remisję z możliwością odstawienia lub zmniejszenia dawki steroidu. Mykofenolan mofetilu podawano w dawce 2 x 1 g, do której w badaniu *Choi* i wsp. dochodzono stopniowo, poprzez 3 x 0,5 g, zaczynając od 2 x 0,5-0,75 g [5]. *Choi* i wsp. podają w swojej publikacji informacje na temat trwałości remisji po zakończeniu lecze-

nia mykofenolanem mofetilu. W okresie ostatniej obserwacji, przeprowadzonej w czasie od 2 do 30 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania mykofenolanu mofetilu, pełna remisja zespołu nerczycowego utrzymywała się u wszystkich 6 chorych, u których ją uzyskano.

Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych

Leczenie ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS) jest zadaniem bardzo trudnym. Za pomocą monoterapii prednizonem całkowitą remisję uzyskuje się u 25 do 40% chorych, których dotyczą – podobnie jak w submikroskopowym KZN – zjawiska częstej nawrotowości i steroido/cyklosporynozależności remisji. U około 20% chorych z opornością na leczenie prednizonem można uzyskać remisję podając cyklosporynę. Rokowanie u chorych na FSGS z utrzymującym się nerczycowym białkomoczem jest bardzo niepomyślne i u 75% chorych rozwija się w ciągu 5 lat schyłkowa niewydolność nerek [13]. Mykofenolan mofetilu był stosowany w leczeniu zespołu nerczycowego w przebiegu FSGS w sposób przedstawiony w części dotyczącej submikroskopowego KZN. W tych wciąż jeszcze nielicznych badaniach mykofenolan mofetilu co najmniej dorównywał cyklosporynie w stabilizacji remisji zespołu nerczycowego, w ograniczaniu częstej nawrotowości nerczycowego białkomoczu i prednizonozależności uzyskanych remisji [3,5]. Mniejszą skuteczność wykazał natomiast mykofenolan mofetilu, gdy wprowadzano go jako tzw. terapię „ratunkową” w przypadkach oporności na prednizon i cyklosporynę. Nawet jednak na tym najtrudniejszym polu efekty można uznać za dość obiecujące. W badaniu, którego wyniki ogłosił zespół hiszpański [19], mykofenolanem mofetilu leczono 22 chorych na FSGS, z nerczycowym białkomoczem opornym na prednizon i cyklosporynę. Preparat podawano w dawce 2 g/dobę przy filtracji kłębuszkowej > 60 ml/min i 1,5 g/dobę przy filtracji poniżej tego progu. Okres leczenia prednizonem wynosił 12 miesięcy. Pełny efekt podawania mykofenolanu mofetilu obserwowano w przypadkach pozytywnej odpowiedzi po 6 miesiącach. Całkowitą remisję uzyskano u 2 chorych (9%), częściową u 10 chorych (45%). W sumie odsetek całkowitych i częściowych remisji wyniósł 54%.

Nefropatia błoniasta

Nefropatia błoniasta jest przyczyną 22-33% przypadków zespołu nerczycowego u dorosłych, dwa razy częściej występuje u mężczyzn, trzy razy częściej u osób w starszym wieku niż młodych dorosłych, rzadko u dzieci. W 2/3 przypadków ma ona nieznaną etiologię, a w 1/3 jest to glomerulopatia wtórna w przebiegu SLE, nowotworów, zakażeń lub ekspozycji na leki albo toksyny. Wg *Ponticellego* do niewydolności nerek dochodzi w 50% przypadków po upływie 10 lat [18]. Metody leczenia glomerulopatii błoniastej pozostają dyskusyjne ze względu na potencjalnie niskie ryzyko rozwoju niewydolności nerek. Jednak utrzymujący się zespół nerczycowy prowadzi do szeregu powikłań (zakrzepica, niekorzystny wpływ białkomoczu na funkcję nerek, powikłania sercowo-

naczyniowe) dlatego pacjenci tej kategorii (zwłaszcza białkomocz >8 g/doba przez 6 miesięcy) i/lub upośledzoną funkcją nerek powinni być leczeni nie tylko objawowo ale i immunosupresyjnie. Rokowanie pogarsza zaawansowany wiek, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy. W leczeniu nefropatii błoniastej znalazły zastosowanie glikokortykosteroidy, leki alkilujące, cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu, takrolimus, rituximab, ACTH, wlewy ludzkich immunoglobulin.

Wczesne doniesienia na temat zastosowania MMF w nefropatii błoniastej dotyczyły ciężkich przypadków zespołu nerczycowego opornych na stosowane leczenie glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem. W tym pilotażowym badaniu przy zastosowaniu 1,5-2,0 g/dobę MMF przez 8 miesięcy uzyskano zmniejszenie białkomoczu bez pełnej remisji, a u części chorych także stabilizację funkcji nerek [16]. Wyniki próby klinicznej bez randomizacji, w której skuteczność i bezpieczeństwo MMF w terapii idiopatycznej nefropatii błoniastej porównano z historyczną grupą kontrolną leczoną cyklofosfamidem opublikowała *Branten* i wsp. w 2007 roku w *AJKD* [1]. U 32 pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (średnie wartości stężenia kreatyniny w surowicy wynosiły 1,8 mg/dL w obu grupach) stosowano glikokortykosteroidy i MMF w dawce 2,0 g/24h przez 12 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiło odpowiednio dobranych 32 chorych leczonych cyklofosfamidem w dawce 1,5mg/kg/d przez 12 miesięcy. Czas obserwacji wynosił 23 miesiące (11-46 m.). MMF okazał się porównywalny z cyklofosfamidem w uzyskaniu redukcji białkomoczu. W czasie 12 miesięcy terapii obserwowano zmniejszenie białkomoczu z 8,4 g/d do 1,41 g/d w grupie MMF i z 9,19 g/d do 1,13 g/d w grupie z cyklofosfamidem. Remisję uzyskano w 66% przypadków w grupie MMF i 72% w grupie cyklofosfamidem. W grupie MMF 16% chorych nie odpowiedziało na leczenie, a w grupie z cyklofosfamidem nie obserwowano niepowodzenia terapii. U chorych leczonych MMF istotnie częściej stwierdzano nawrót zespołu nerczycowego 38% versus 13% ($p < 0,01$). Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach 75% vs 69%. Czynność nerek uległa poprawie zarówno w przypadku leczenia MMF jak i cyklofosfamidem. Ograniczeniem badania był brak randomizacji i stosunkowo krótki okres obserwacji. Należy także podkreślić, że włączono chorych podwyższonego ryzyka z pogorszeniem funkcji nerek.

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania pierwszego leczenia MMF w skojarzeniu z glikokortykosteroidami chorych z zespołem nerczycowym (białkomocz 5,7 g/doba) i prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny – 94,4 ml/min) opublikowali autorzy chińscy [4]. Badaniem objęto 11 pacjentów, u których zastosowano MMF w dawce 2,0 g/d przez 6 miesięcy w skojarzeniu z prednizonem podawanym doustnie od dawki 0,8 mg/kg mc obniżanej co dwa tygodnie i całkowicie odstawianym po 6 miesiącach, a grupę kontrolną stanowiło 9 chorych leczonych wg zmodyfikowanego schematu *Ponticellego* tzn. stosowano naprzemiennie przez miesiąc GS i przez miesiąc

chlorambucil w dawce 0,2 g/kg mc, łącznie przez 6 miesięcy. Czas obserwacji wyniósł 15 miesięcy. Całkowitą remisję (białkomocz < 0,3 g/d) uzyskano u 27,2% leczonych MMF i 33,3% leczonych schematem Ponticellego, podobne porównywalne wyniki częściowej remisji obserwowano odpowiednio w 36,4% i 33,3% przypadków. Czas leczenia do uzyskania remisji wyniósł odpowiednio 4,9 miesiąca i 6,0 miesięcy w grupach MMF i kontrolnej. Nawrót obserwowano u 2 pacjentów leczonych MMF i u 1 otrzymującego chlorambucil. Czynność nerek nie uległa zmianie w obu badanych grupach. W grupie MMF obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych. Należy podkreślić, że pacjenci leczeni MMF otrzymali istotnie niższą dawkę kumulacyjną GS wynoszącą 3,8 g, a w grupie kontrolnej 9,9 g. Wprawdzie liczba badanych chorych jest niewielka ale uzyskane wyniki wskazują na porównywalną skuteczność MMF z lekiem alkilującym przy jednocześnie większym bezpieczeństwie wynikającym z ograniczenia stosowania GS i mniejszej liczbie działań niepożądanych.

Badacze francuscy przedstawili ostatnio wyniki prospektywnego, randomizowanego badania, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 12-miesięcznej monoterapii mykofenolanem mofetilu u 19 pacjentów z potwierdzoną biopsyjnie nefropatią błoniastą i zespołem nerczycowym [7]. Grupę kontrolną stanowiło 17 pacjentów nie leczonych. MMF stosowano w dawce 2,0 g/dobę. W obu grupach pacjenci otrzymywali tradycyjne leczenie objawowe (ACEI, statyny, dieta niskosodowa, niskobiałkowa). Wskaźnik białkomocz/kreatynina (mg/g) pozostawał stabilny w obu grupach w czasie 12 miesięcy obserwacji (4,69 mg/g w grupie MMF, 6,58 mg/g w grupie kontrolnej), częstość całkowitej remisji (1 MMF, 2 kontrola) i częściowej (6 MMF, 5 kontrola) była porównywalna w obu grupach, również czynność nerek mierzona eGFR pozostała nie zmieniona. Autorzy jako ograniczenie swego badania wymieniają małą liczebność grupy i krótki czas obserwacji, w którym nie uzyskano zmniejszenia białkomoczu ani zwiększenia szansy remisji.

Wyniki pilotażowego randomizowanego badania obejmującego 54 pacjentów z zespołem nerczycowym w przebiegu nefropatii błoniastej (21) lub FSGS (33) opublikowali *Nayagam* i wsp. [17]. Do grupy leczonej przez 6 miesięcy MMF w dawce 2,0 g/dobę i prednizolonem 0,5 mg/kg mc, zrandomizowano 28 chorych (11 MN, 17 FSGS), pozostali 26 pacjentów otrzymywało konwencjonalną terapię obejmującą w grupie FSGS prednizolon w dawce 1 mg/kg mc przez 3-6 miesięcy, a w grupie nefropatii błoniastej naprzemiennie pulsus steroidów i cyklofosfamidu przez 6 miesięcy. Remisję uzyskano u 68% pacjentów leczonych MMF i u 73% leczonych konwencjonalnie. Tylko u chorych z FSGS terapia MMF spowodowała skrócenie czasu do uzyskania remisji i umożliwiła obniżenie kumulacyjnej dawki steroidów. W grupie z nefropatią błoniastą nie uzyskano tych korzyści. W badaniu wykazano, że skuteczność 6-miesięcznej terapii MMF jest porównywalna z leczeniem klasycznym cytostatykami.

Aczkolwiek dotychczas nie udało się

wykazać przewagi MMF nad lekami alkilującymi w skuteczności terapii nefropatii błoniastej, to jednak wydaje się on być obiecującą alternatywą dla konwencjonalnych schematów leczenia.

Nefropatia IgA

Nefropatia IgA należy do najczęściej występujących glomerulopatii na świecie, wykazuje duże zróżnicowanie geograficzne, co może mieć podłoże genetyczne, częsta jest u rasy kaukaskiej w Europie (13-20% wszystkich KZN a najczęściej występuje w Azji (30-50% wszystkich KZN). Przebieg nefropatii IgA jest łagodny i powolny, po upływie 20 lat 20% chorych rozwija niewydolność nerek, a po 30 latach 50% stąd decyduje o leczeniu nie zachowawczym podejmowane są u pacjentów podwyższonego ryzyka progresji czyli z zespołem nerczycowym i/lub pogarszającą się niewydolnością nerek. MMF zastosowano w kilku badaniach klinicznych, w tym dwóch u rasy kaukaskiej, które nie wykazały korzyści z leczenia MMF i jedno u rasy żółtej, w którym uzyskano korzystny efekt terapeutyczny. W próbie klinicznej przeprowadzonej w Hong Kongu badano 40 chorych z nefropatią IgA (białkomocz >1 g/d), u których nie obserwowano odpowiedzi na konwencjonalne leczenie za pomocą inhibitorów ACE lub blokera receptora AT1 [22]. Pacjentów randomizowano do 2 grup – 20 otrzymujących MMF (bez glikokortykosteroidów) przez 24 tygodnie i kontynuujących konwencjonalne leczenie (n=20). W grupie chorych otrzymujących MMF w dawce 1,5-2,0 g/d obserwowano istotne zmniejszenie białkomoczu o co najmniej 50% w porównaniu z grupą chorych otrzymujących leczenie konwencjonalne (80% leczonych vs 30% w grupie kontrolnej). Efekt ten utrzymywał się przez kolejne 72 tygodnie. Nie stwierdzono różnic w czynności nerek pomiędzy obydwoma grupami chorych. Natomiast odmienne wyniki uzyskano w badaniach europejskim i amerykańskim. W belgijskiej próbie klinicznej prospektywnej trwającej 3 lata, randomizowanej, przeprowadzonej na 34 pacjentach podwyższonego ryzyka z upośledzoną funkcją nerek, klirens inuliny > 20 ml/min < 70 ml/min. MMF w dawce 2 g/d otrzymywało 21 chorych w skojarzeniu z ACE a u 13 pacjentów komparatorem było *placebo*. Po 3 latach MMF dodany do ACE nie wykazał dodatkowego korzystnego efektu w porównaniu z *placebo* na progresję choroby nerek u pacjentów podwyższonego ryzyka [14]. Należy podkreślić, że grupa była nieliczna, wykluczono chorych wysokiego ryzyka progresji choroby nerek z klirensiem poniżej 70 ml/min i białkomoczem >3 g, nie zastosowano także w skojarzeniu z MMF glikokortykosteroidów. Badanie amerykańskie opublikowane przez *Frisch* w NDT obejmowało 32 chorych z białkomoczem >1 g/d i wystąpieniem przynajmniej jednego czynnika ryzyka progresji takich jak płeć męska, nadciśnienie tętnicze, klirens kreatyniny w przedziale 20-80 ml/min, w biopsji obecność twardnienia kłębuszków lub włóknienia i zaniku cewek. Pacjenci byli randomizowani do grupy leczonej MMF 2,0 g/d (n=17) przez 12 miesięcy lub kontrolnej otrzymującej *placebo* (n=15). Wszyscy otrzymywali ACEI. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 2,4 mg%.

W czasie 24 miesięcy obserwacji przebieg kliniczny w obu grupach był porównywalny. Autorzy stwierdzają, że prawdopodobnie MMF nie jest skuteczny u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek [8].

Przedstawione dane nie upoważniają do rutynowego stosowania MMF w nefropatii IgA. Dla określenia roli MMF w terapii nefropatii IgA konieczne jest przeprowadzenie dużych badań randomizowanych. Obecnie w toku są dwa wieloośrodkowe badania. W Europie pierwsza prowadzi prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie oceny wpływu wczesnego 12-miesięcznego leczenia ACEI lub ACEI w skojarzeniu z MMF na odległą, 5-letnią czynność nerek pacjentów z nefropatią IgA (białkomocz >1 g/d, P kreat <2 mg/dL) [2]. Badanie amerykańskie (ISRCTN 62574616) zakłada wstępną terapię 3-miesięczną ACEI (lisinopril) i preparatem omega 3 kwasów tłuszczowych (FOS – Omacor) a następnie randomizację do grupy leczonej dodatkowo MMF przez 12 miesięcy lub otrzymującej *placebo*. Kolejne 12 miesięcy pacjenci będą otrzymywali tylko ACEI i FOS. Ocena skuteczności planowana jest po 24 miesiącach badania [11]. Na wyniki tych dwóch badań musimy poczekać.

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Idiopatyczne błoniasto-rozplemowe KZN jest stosunkowo rzadką postacią glomerulopatii ale ze względu na dużą progresję do niewydolności nerek (60% w ciągu 10 lat) istnieją wskazania do intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Dotychczas nie opublikowano wyników badań randomizowanych. W przeprowadzonej retrospektywnej analizie 11 chorych z białkomoczem nerczycowym i prawidłową czynnością nerek porównano skuteczność leczenia MMF w skojarzeniu z doustnym prednizonem u 5 chorych z nie leczoną grupą kontrolną. Po 18 miesiącach obserwacji stwierdzono istotną redukcję białkomoczu w grupie leczonej MMF (z 5,09 g/24h do 2,59 g/24h) oraz nie zmienioną czynność nerek. W grupie kontrolnej nie uzyskano zmniejszenia białkomoczu w trakcie obserwacji, a klirens kreatyniny po 18 miesiącach obniżył się z 108 do 67 ml/min. Wstępne wyniki badania wskazują, że MMF w skojarzeniu z prednizonem wywiera korzystny efekt na redukcję białkomoczu i zachowanie funkcji nerek [12].

Podsumowanie

Mykofenolan mofetilu stanowi alternatywę wobec prednizonu i cyklosporyny w podtrzymywaniu remisji zespołów nerczycowych na podłożu submikroskopowego KZN i FSGS, przebiegających z częstą nawrotnością i steroido/cyklosporynozależnością remisji. Ma również pewną przydatność w leczeniu opornego na prednizon, cytostatyki alkilujące i cyklosporynę zespołu nerczycowego w przebiegu FSGS. W idiopatycznej nefropatii błoniastej zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji. W nefropatii IgA wyniki są kontrowersyjne i zależą od badanych populacji. W opinii autorów powinien być stosowany nie jako lek ostatecznego wyboru po niepowodzeniach cytostatyków alkilujących i cyklosporyny, ale jako terapia drugiej linii bezpośrednio po

prednizonie, gdy występuje częsta nawrotowość zespołu nerczycowego, steroidozależność remisji lub oporność na steroidy. Przesunięcie mykofenolanu mofetilu na pozycję przed cyklosporyną i cytostatykami alkilującymi uzasadnia korzystniejszy profil bezpieczeństwa tego preparatu, a przede wszystkim fakt, że jest pozbawiony nefrotoksyczności, obciążającej stosowanie inhibitorów kalcyneuryny. O ostatecznej roli MMF w leczeniu pierwotnych glomerulopatii powinny przesądzić, posiadające dostateczną moc statystyczną badania z randomizacją. Jednak już obecny stan wiedzy uzasadnia postulat refundacji MMF dla chorych na pierwotne glomerulopatie w celu indukcji remisji zespołu nerczycowego. Jest niezrozumiałym paradoksem, że MMF staje się bez ograniczeń dostępny dla tej grupy chorych dopiero po przeszczepieniu nerki, a więc po zniszczeniu własnych nerek przez proces chorobowy.

Piśmiennictwo

1. Branten A.J., du Buf-Vereijken P., Vervloet M., Watzels J.: Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to historic control group treated with cyclophosphamide. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 248.
2. Canton A.D., Amore A., Barbano G. et al.: One-year angiotensin-converting enzyme inhibition plus mycophenolate mofetil immunosuppression in the course of early IgA nephropathy: a multicenter, randomized, controlled study. *J. Nephrol.* 2005, 18, 136.
3. Cattran D.C., Wang M.M., Appel G. et al.: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol.* 2004, 6, 405.
4. Chan Tak M., Lin Al W., Tang Sydney T. et al.: Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2007, 12, 576.
5. Choi M., Eustace J., Gimenez L. et al.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2002, 61, 1098.
6. Day C.J., Cockwell P., Lipkin G.W. et al.: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 2011.
7. Dussol B., Morange S., Burtay A. et al.: Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy; a 1 year randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 699.
8. Frisch G., Lin J., Rovenstock J. et al.: Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderate advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2139.
9. Gellermann J., Querfeld U.: Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2004, 19, 101.
10. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J. et al.: Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1173.
11. Hogg R.J., Wyatt R. and Scientific planning committee of the North America IgA Nephropathy Study: A randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy [ISRCTN62574616]. *BMC Nephrology* 2004, 5, 3.
12. Jones G., Juszcak M., Kingdon E. et al.: Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 3160.
13. Klinger M., Krajewska M.: Niezapalne choroby kłębuszków nerkowych. [W:] *Nefrologia* (red. Książek A, Rutkowski B), Czelej, Lublin 2004, 270.
14. Maes B.D., Oyen R., Claes K. et al.: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int.* 2004, 65, 1842.
15. Mendizábal S., Zamora I., Berbel O. et al.: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 914.
16. Miller G., Zimmerman R. III, Radhakrishnan J. et al.: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 250.
17. Nayagam I.S., Ganguli A., Rathi M. et al.: Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1926.
18. Ponticelli C.: Membranous nephropathy. *J. Nephrol.* 2007, 20, 268.
19. Segarra A., Amoedo M., Garcia J. et al.: Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis - a multicenter study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1351.
20. Sepe V., Libetta C., Giuliano M.G. et al.: Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies. *Kidney Int.* 2008, 73, 154.
21. Stassen P., Kallenberg C., Stegeman C.: Use of mycophenolic acid in non-transplant renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1013.
22. Tang S., Leung J.C.K., Chan L.Y.Y. et al.: Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005, 68, 802.